

Проф. А.В. Бельков,
проф. А.А. Писаревский

НАРУШЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

Кафедра факультетской хирургии
(зав. каф. - проф. А.В. Бельков)
Смоленской государственной
медицинской академии

Обобщены основные аспекты патогенеза развития печеночной недостаточности при гнойном перитоните. Изложены патоморфологические, гемодинамические, биохимические, ультраструктурные и клинические ее проявления. Представлен личный опыт авторов лечения печеночной недостаточности при разлитом гнойном перитоните перфузионными методами (230 больных перитонитом, из них 64 - с острой печеночной недостаточностью). Обоснована необходимость раннего (1-2 сутки после полостной операции) использования гибридных перфузионных систем.

Как известно, прогноз и исходы распространенных форм гнойного перитонита во многом зависят от адаптационных реакций и компенсаторных механизмов различных органов и систем, важнейшее значение из которых имеет печень.

Необходимо отметить, что степень поражения печени при перитоните является современным предметом активной дискуссии. Ряд исследователей поддерживает мнение, согласно которому при шоковых состояниях различного генеза больной погибает при еще жизнеспособных гепатоцитах [25]. В подтверждение этому не обнаружено нарушение функции митохондрий печени в ранней стадии эндотоксического шока у экспериментальных животных, что подтвердило высокую устойчивость печени к повреждающим воздействиям. Гепатоцеллюлярная недостаточность наступала гораздо позднее, вследствие нарушений кровотока и гипоксии [26].

С другой стороны существует противоположная точка зрения, которую поддерживает большинство исследователей. Так, первые сообщения о поражении печени при изучении больных, погибших от перитонита, а также опыты на

20 собаках и морских свинках выявили что печень, сердце и почки всегда страдают при перитоните; обнаруженные изменения в печени указывали на ее большое значение в борьбе организма с гнойно-септическим процессом [23]. Позднее это мнение подтвердил Давыдовский И.В.: "Со стороны печени, почек и сердца наблюдаются различные степени паренхиматозного перерождения, указывающие на известную интенсивность токсических явлений при перитоните. Особенно интенсивно дегенеративные изменения охватывают печень, поскольку здесь имеет место непосредственное всасывание соответствующих продуктов через воротную вену" [6].

Наиболее полно картину патоморфологических изменений печени при перитоните описал Гафуров Х.Г.. В экспериментах на собаках автор обнаружил, что воспалительно-дегенеративные изменения охватывают все элементы органа: сосудистая реакция начиналась с гиперемии, однако уже через 14 часов появляется стаз, агрегация форменных элементов и геморрагии. Полнокровие сохраняется при всех стадиях перитонита. В стенках сосудов печени прогрессивно нарастают отек, некроз и слущивание эпителия; местами автор наблюдал омертвление стенок сосудов. В капиллярах определялись бактериальные эмболы. С первых часов заболевания клетки паренхимы уменьшались в размерах, появлялось мелкокапельное ожирение, мутное набухание и зернистое перерождение, прогрессирующие по мере развития инфекционного процесса. Участки некроза наблюдались нечасто, в основном вокруг бактериальных эмболов. Часть клеток Купфера уже через 8-10 часов были сморщены, другие гипертрофированы [3].

Более поздними исследованиями морфологии печени с применением современных гистохимических и электронно-микроскопических методов убедительно подтверждены выраженные нарушения ее структуры. В частности, обнаружено резкое расширение синусоидов печени, сглаженность эпителиальной выстилки и ее частичное разрушение. В просвете синусоидов появлялись скопления фибрина, клеточного детрита и форменных элементов крови. Звездчатые

ретикулоциты были разрушены, что сопровождалось прорывом микроорганизмов и их токсинов в общее кровяное русло. Отмечены распад и относительная коагуляция плазменных белков, цитоплазматической цепи и митохондрий [8,10].

Прижизненная динамическая пункционная биопсия печени у больных перитонитом выявила нарушения морфологии органа уже в первые часы развития заболевания в виде отека, расширения пространств Диссе, помутнения цитоплазмы печеночных клеток, появления грубой зернистости и вакуолей. Ядра отличались неровной окраской и величиной. Указанные изменения носили диффузный характер. В более поздний период наступали некробиотические процессы, дискомплектация клеток, межуточный гепатит, кровоизлияния, стаз форменных элементов и полнокровие в системе воротной вены [7].

Ультроструктурные исследования митохондрий печени в условиях бактериальной эндотоксемии обнаружили значительное разобщение процессов дыхания и окислительного фосфорелирования с активацией перекисного окисления липидов и нарушением структурной организации мембран. Электронно-микроскопические исследования печени при перитоните в последующем подтвердили выраженное угнетение митотической активности гепатоцитов, коррелирующей с тяжестью инфекционного процесса и свидетельствующее о нарушении процессов регенерации органа [14].

Таким образом, морфологические исследования убедительно свидетельствуют о выраженных повреждениях структуры печени уже на ранних стадиях развития перитонита, достигающие порой крайних форм, вплоть до некроза.

Указанным патологическим нарушениям структуры печени предшествовали системные и органые сдвиги в системе кровообращения, гипоксия, массивная токсемия по системе воротной вены, блокада кровеносной системы печени и ее синусоидов продуктами диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). Так, изучение кровоснабжения печени с использованием современных методов

(селективной мезентерико-целиако-портографии, реогепатографии, а также газового состава притекающей и оттекающей крови) выявили уменьшение пульсового кровенаполнения печени в 4-5 раз от нормы, возрастание артерио-венозного шунтирования с уменьшением артерио-венозной разницы по кислороду, спазм портальных вен и рост портального давления [8,27,28].

Исследования гемодинамики доказали уменьшение печеночного кровотока в токсической фазе перитонита на 69%, а в терминальной - на 74% по отношению к норме. При этом выявлена коррелятивная связь между нарушениями кровотока и развитием цитолитического синдрома [12].

Не менее важной причиной функциональной блокады печени у больных перитонитом может быть диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови. Результаты исследований свидетельствуют о частом появлении этого инициативного синдрома при перитоните [8,19,30]. По мнению авторов, генерализованные инфекции и септицемии занимают в настоящее время первое место среди причин ДВС крови. Доказано, что в микрососудах печени образуется большое количество гиалиновых, фибриновых и лейкоцитарных тромбов, блокирующих кровяное русло и вызывающих ишемию, гипоксию и некроз гепатоцитов. Указанные явления при перитоните сопровождаются истощением функции РЭС и обуславливают необратимость шока. В подтверждение изложенного было доказано, что при блокаде РЭС шокогенная доза эндотоксина уменьшается в 200 раз, а ПОН развивается при потере РЭС способности фагоцитировать избыток факторов свертывания крови [13]. Таким образом, показано, что печень является важнейшим биологическим фильтром организма, препятствующим генерализованной микроэмболизации продуктами ДВС крови.

Нарушения кровоснабжения и гипоксия ткани печени, а также выраженная токсемия портальной крови, приводящие в условиях перитонита к значительным морфологическим изменениям, неблагоприятно отражаются на белковом, угле-

водном и жировом обменах, а также антитоксической функции печени.

Как отмечает большинство исследователей, нарушения белково - синтетической функции печени при перитоните проявляются прежде всего в резкой гипопротеинемии и гипоальбуминемии, что значительно ухудшает состояние больных и прогноз заболевания. Так, при перитоните больные могут терять в сутки до 50-200 г белка, что приводит к снижению онкотического давления и выраженным сдвигам водно-электролитного обмена. Как известно, синтез альбумина происходит исключительно в печени в количестве 12-14г в сутки, а его полная замена наступает через 15-20 суток, поэтому ясно, что наиболее важной причиной гипоальбуминемии является нарушение его синтеза [22].

Исследованиями установлено, что распространенные формы перитонита приводят к резкой гиподинамии транспорта веществ через мембраны гепатоцитов с угнетением синтеза незаменимых аминокислот; данный факт может свидетельствовать о субкомпенсации функции гепатоцитов. Изменения углеводного обмена при перитоните проявляются прежде всего гипогликемией, патологическим характером сахарных кривых, повышением гипер-гипогликемических коэффициентов и резким истощением гликогена в печени. Динамика показателей жирового обмена у больных перитонитом выявляет холестеринэмию, дисбаланс α - и β -липопротеидов, что в свою очередь способствует уменьшению желчеотделения. Кроме этого установлено повышение уровня билирубина в плазме крови, появление в моче желчных пигментов и уробилина, особенно при панкреатогенных перитонитах [4,11,18].

Антитоксическая функция печени представляется особенно важной, если учесть ее роль в инактивации ксенобиотиков, в том числе микробных эндо- и экзотоксинов, продуктов некролиза клеток, протеолитических ферментов, токсического содержимого кишечника и других веществ, попадающих по системе воротной вены в печень.

Можно считать установленным, что нет единой структуры токсина при перитоните. В частности, выявлено 38 ток-

сичных субстанций в крови больных перитонитом, при этом их соотношение в структуре эндотоксикоза менялось [1]. При этом доказано, что наиболее токсичные субстанции находятся во фракции с молекулярной массой 1000-5000 дальтон как в плазме крови, так и в перитонеальном выпоте [17]. По мнению Федорова В.Д. анатомо-физиологические особенности брюшины, а также массивность эндотоксемии у больных перитонитом позволяет говорить о генерализации инфекционного заболевания с преобладанием общих изменений над местными, что и определяет сущность распространенного перитонита [20].

Известно, что эндотоксемия является пусковым механизмом развития целого ряда патологических явлений при перитоните, вплоть до ПОН и ИТШ. В этой связи важна оценка роли печени в инактивации перитонеального токсина [32,34]. Исследованиями, основанными на использовании меченого токсина *E. coli* методом гелъпроникающей хроматографии и определением изопикнотического градиента хлорида цезия установлено, что клетки Купфера печени качественно модифицируют липополисахарид токсина, увеличивая длину липида и укорачивая длину О-антигена, принимая таким образом, важное участие в начальной фазе биохимического процесса клиренса и детоксикации [29].

Работами отечественных и зарубежных исследователей к настоящему времени доказано, что печени принадлежит ведущая роль в инактивации токсинов, поступающих по системе воротной вены [16]. Авторы считали, что при сохранной функции печени, даже используя высокочувствительные методы, эндотоксины не определяются; в то же время при генерализации гнойно-септического процесса эндотоксемию выявляют у 100% больных.

Непосредственно с антитоксической функцией печени сопряжена и ее фагоцитарная способность захватывать другие ксенобиотики и микроорганизмы. Еще в 1889 году Баумгольц А.Л. в исследованиях на 46 кроликах и собаках убедительно доказал, что при введении в воротную вену культуры синегнойной палочки, большинство бактерий задерживается в печени и в селезенке.

Автор считал, что печени принадлежит главная роль в борьбе с введенными в кровь микроорганизмами. Несколько позднее Греке В.Л.[1914] опубликовал данные о том, что здоровая печень не пропускает в системный кровоток бактерии, которые удерживаются либо тканью печени, либо экскретируются с желчью в кишечник. Повреждение печени всегда сопровождалось бактеремией.

Современные возможности изучения фагоцитарной функции печени с использованием радиоизотопных методов выявили важные данные о том, что угнетение фагоцитоза печени клетками Купфера при перитоните резко увеличивает риск полиорганной недостаточности вследствие генерализации бактеремии; это прямо коррелирует с тяжестью и прогнозом заболевания [8].

Изложенные данные свидетельствуют о значительных нарушениях в структуре и многообразных функциях печени при перитоните. Так, Сулима С.Я. считал, что около 25% больных распространенными формами перитонита страдают печеночной недостаточностью [18]. Mircea et al. - 40-60 больных с гнойным перитонитом имеют патологию печени [33]; Канцалиев Л.В. при исследовании 420 больных и 267 животных с перитонитом не нашел патологии печени лишь у 2,2% [9]. Павлычев В.Х. в 56% наблюдений выявил развитие печеночно-почечной недостаточности при колибацилярном сепсисе [15]. Шиманко И.И. отметил развитие печеночной недостаточности у 30-35% больных с ургентной хирургической патологией, осложненной гнойной хирургической инфекцией, что, по мнению автора, представляет большую опасность, чем первичный очаг деструкции [24]. Филипович Н.Е. и соавт. обнаружили патологию печени в 8-24% панкреатогенного перитонита [21].

В структуре полиорганной недостаточности при перитоните печеночная недостаточность отмечена на втором по частоте месте после респираторного дистресс-синдрома, с развитием более редких моноконъюганных форм и исключительно тяжелым течением с летальностью 73 % [4,5].

Необходимо отметить, что большинство исследователей указывают на слож-

ности выявления и дифференциации по тяжести печеночной недостаточности при перитоните. По всей видимости данный факт обусловлен определенными ограничениями трудоемких и инвазивных методов исследования у этих, часто крайне тяжелых больных. Тем не менее, многочисленные свидетельства нарушений структуры и функции печени требуют отношения ко всем больным с распространенным перитонитом, как имеющим явную (клинически четко очерченную) или скрытую патологию печени. Поэтому одной из первоочередных задач послеоперационной интенсивной терапии перитонита следует считать медикаментозное лечение и экстракорпоральную поддержку или временное замещение функции печени.

В качестве временной поддержки функции печени при распространенном гнойном перитоните нами использованы разнообразные перфузионные методы интенсивного лечения - фильтрационный и гравитационный обменный плазмаферез, гемосорбцию, а также гибридные системы с перфузией согретой фракционированной и оксигенированной плазмой больных криоконсервированных по специальной программе фрагментов ксеноселезенки и изолированных гепатоцитов отдельно и в сочетании. Всего изучено 230 пациентов. У 133 перитонит осложнился полиорганной недостаточностью (ПОН) и инфекционно-токсическим шоком (ИТШ).

Печеночную недостаточность выявили у 64 пациентов. При этом в подавляющем большинстве (58 пациентов) она встречалась в сочетании с другими видами ПОН, преимущественно с каскадным путем развития. Использование в 1-2 сутки после полостной операции временной перфузионной поддержки печени позволило существенно улучшить прогноз заболевания. При этом большей эффективностью обладали методы, основанные на аферезе крови, особенно с использованием биологически активных компонентов в виде клеток селезенки и печени. Гемосорбция при печеночной недостаточности, обусловленной перитонитом, не позволила существенно улучшить результаты ((летальность в контрольной группе без перфузионных методов - 40 больных, составила 70%); в

группе с гемосорбцией - 66,7 %). Летальность при использовании гибридных перфузионных систем у больных перитонитом, осложненным печеночной недостаточностью, не превышала 25 - 33%.

Таким образом, полученные результаты позволяют считать раннее использование гибридных перфузионных систем лечения перитонита и ПОН обоснованным, что диктует необходимость их более широкого внедрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокуров Ю.И., Рыбачков В.В., Медведев В.Ф. и др. "Проблема интоксикации и детоксикации в хирургии", тез. докл. Республ. симпоз. "Детоксикация в хирургии", Махачкала, 1989, с.7

2. Гаркуша В.И. "Оценка нарушения печеночной циркуляции и их коррекция при перитоните". Дисс. к.м.н., 1984, 154 с.

3. Гафуров Х.Г. "Разлитой гнойный перитонит", Ташкент, 1957, 300 с.

4. Гельфанд Б.Р. "Инфекционно-токсический шок при перитоните". Дисс. д.м.н. 1986, 386 с.

5. Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р., Багдатьян В.Е., Топазова Е.Н. "Печеночно-почечный синдром как компонент полиорганной недостаточности у больных с инфекционно - токсическим шоком". Журн. Анест. и реан., 1985 №4, с.3.

6. Давыдовский И.В. "Патологическая анатомия и патогенез болезней человека". М., 1938, 452 с.

7. Жаворонкова Л.П. "Функциональные и морфологические изменения печени при остром разлитом перитоните", Вест. хирургии, 1977, №8, с.21.

8. Жадкевич М.М., Матвеев Д.В., Мишнев О.Д. и др. "Печеночная недостаточность у больных перитонитом", Вест. хирургии, 1989 №8, с.24.

9. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. "Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови". М., Мед., 1989, 256 с.

10. Канцалиев Л.Б. "Искусственная оксигенация при печеночной недостаточности при острой хирургической абдоминальной патологии". Журн. Анест. и реан., 1985, № 2, с.70.

11. Каньшина П.Ф. "Значение бактериального шока в танатогенезе при перитоните". Журн. Архив патол., 1989, № 5, с.18

12. Карякин А.М. "Экспериментально-клинические данные о белковом и углеводном обмене, состоянии печени и сущ-

ности интоксикации при разлитом перитоните", авт. дисс. д.м.н., 1970, 30 с.

13. Лыткин Н.И., Костин Э.Д., Костюченко А.Л., Терешин И.М. "Септический шок". М., Мед., 1980, 240 с.

14. Купцова М.Ф. "Печеночный кровоток и больных разлитым перитонитом в процессе реанимации и интенсивной терапии (клиническое исследование)", дисс. канд. мед. наук, 1986, 187 с.

15. Натансон Л.В., Галаев Ю.В. "Влияние бактериального эндотоксина на активность моноаминоксидазы митохондрий печени". Журн. Вопросы мед. химии, 1989, № 3, с.58.

16. Павлычев В.Х. "Печеночно-почечная недостаточность при гнойно-септической инфекции". Журн. Хирургия, 1981, № 5, с.92.

17. Пермяков Н.И., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н. "Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита". Журн. Хирургия, 1989, № 5, с.3.

18. Рейс Б.А., Машков О.А., Карманов П.А., Тогузов Р.Т. "Исследование токсина при перитоните". Журн. Хирургия, 1983, № 6, с.77.

19. Сулима С.Я. "Печеночная недостаточность в клинике острого перитонита и методы ее лечения". Журн. Клин. хирургия, 1970, № 9, с.27.

20. Федоров В.Д. "Лечение перитонита". М., Мед., 1974, 224 с.

21. Филиппович Н.Е., Кирковский В.В., Николайчик В.В. "Клинико-биохимические характеристики печеночной недостаточности при перитоните". Журн. Клин. медицина, 1988, № 7, с.93.

22. Хазанов А.И. "Функциональная диагностика болезней печени". М., Мед., 1988, 302 с.

23. Серов В.В., Лапиш К. "Морфологическая диагностика заболеваний печени", М., Мед., 1989, с. 336.

24. Шилтов П.Г. "Печень при перитоните". Труды 2-го съезда хирургов Сев.-Кавказского края, 1927, с. 128.

25. Шиманко И.И. "Комплексная детоксикация у хирургических больных с острой печеночно-почечной недостаточностью" тез. респ. симпозиума "Детоксикация в хирургии", Махачкала, 1989, с.91.

26. Шутеу Ю., Бэндилэ Т., Кафрицэ А. и др. "Шок. Терминология и классификация. Шоковая клетка. Патофизиология и лечение." Бухарест, 1981, 515 с.

27. Asher E.F., Garrison N., Ratcliff D. et al. "Endotoxin cellular function and nutrient blood flow", Arh.Surg., 1983, v.118, № 4, p.441.

28. Arvidsson D., Almquist P., Rasmussen J., Haglund U. "Flow-dependent hepatic oxygen Consumption in experimental peritonitis", Cure Shock, 1989, v.27, p.336

29. Dahn M.S., Diebel L., Wilsa P.E. "Hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption measurements in clinical sepsis", Surg.Forum, 1988, v.39, p.10-12 Surg.Forum, 1998, v.39, p.10.

30. Eben S., Thomas P., Breitman S.P. "Clearance of gut-derived endotoxins by liver. Release and modification of 3H,13C-lipopolysaccharide by isolated rat Kupfer cells", Gastroenterology, 1989, v.2, N1, p. 456.

31. Marston A., Bulkley G., Fiddian-Green R.S., Haglund U.N., Edward Arnold Publishers, London, 1989

32. Kobayashi H. "Flow-dependent Hepatic

Oxygen Consumption in experimental peritonitis", lap.J. of Art,Org.,1985,v.13, N 4, p. 1766-1776

33. Michie H.R., Guillon P.J., Wilmore D.W. "Tumor necrosis factor and bacterial sepsis", Brit. J. Surg.,1989,v.76,p.670.

34. Mircea, Jianu E., Constantinesai C., Constantinesai N., Can. Anesthesiol, 1984,v.32,1, p. 53.

35. Schell-Frederick E., Tepass T, Lorscheidt G. et al. "Effect of recombinant Tumor necrosis factor (rHUTNFa) on human neutrophils and monocytes: in vitro, ex vivo and in vivo", Eur.J.Haematol., 1989, v.43, p.286.